

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. P. Holtz

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Kobragiftes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang Klapper
aus Mauloff im Taunus

1962

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. P. Holtz

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Kobragiftes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang Klapper
aus Mauloff im Taunus

1962



Dekan: Prof.Dr.med.K.Herzberg

Korreferent: Prof.Dr.med.K.Weidler

Referent: Privatdozent Dr.med.E.Westermann

Mündliche Prüfung: 2.7.1962

I N H A L T S Ü B E R S I C H T.

EINLEITUNG.

METHODIK.

ERGEBNISSE:

1. Versuche mit lyophilisiertem Vollgift.
2. Versuche mit lyophilisiertem Dialysat
und Dialyserückstand des Giftes.
3. Histamin.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.

ZUSAMMENFASSUNG.

LITERATURVERZEICHNIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG.

An Katzen und Hunden bewirkt die Injektion von Kobragift (Vollgift von Naia naia bzw. Naia nivea) einen akuten Blutdruckabfall, der innerhalb weniger Minuten zum Tode führen kann.

FELDBERG und KELLAWAY fanden, daß Kobragift aus der isoliert durchströmten Katzenlunge Histamin freisetzt und diskutierten die Möglichkeit eines histaminbedingten Kreislaufschocks: Blutdruckabfall durch Sperre im Pulmonalkreislauf. Andererseits ist bekannt, daß dem Kobragift auch eine herzwirksame Komponente zukommt, die das isolierte Froschherz in der Versuchsanordnung von STRAUB zum Stillstand bringt. 1947 gelang SARKAR durch Fraktionierung des Vollgiftes mit Natriumsulfat die Anreicherung und Isolierung eines herzwirksamen, großmolekularen Eiweißkörpers, den er als Kardiotoxin bezeichnete. RAUDONAT und HOLLER fanden jedoch, daß die herzwirksame Komponente auch an kleinmolekulare, dialysable Stoffe geknüpft sein kann, sich chromatographisch trennen und anreichern läßt und den gesamten Zinkgehalt des Giftes enthält.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob und inwieweit die akute Kreislaufwirkung des Kobragiftes sich durch seine histaminfreisetzende und kardiotoxische Wirkung erklären läßt; ferner, ob diese Wirkung den groß- oder kleinmolekularen Bestandteilen des Giftes zukommt.

METHODIK.

Katzen (2,6-3,5 kg) erhielten 120-150 mg/kg Chloralose oral als Suspension mit Gummi arabicum.

Die Registrierung der Pulskurven erfolgte blutig mit Hilfe von Stathamelementen, ohne zwischengeschaltete Verstärkerapparatur, über schnellschwingende, empfindliche Spiegelgalvanometer auf ein Photokymographion (Transportgeschwindigkeit: 100 mm/sec).

Zentraler Puls: Ein dickwandiger Polyäthylenkatheter (20 cm lang, innerer Durchmesser 2,0 mm) wurde von der A.carotis dextra aus bis zum Truncus brachiocephalicus herzwärts vorgeschoben (Stathamelement: 0-750 mm Hg; 12 Volt max.; Galvanometer $3,3 \cdot 10^{-7}$ Amp.; 95 Hz).

Peripherer Puls: Ein Polyäthylenkatheter (15 cm lang, innerer Durchmesser 1,5 mm) in der A.femoralis dextra (Stathamelement: 0-750 mm Hg; 12 Volt max.; Galvanometer: $5,2 \cdot 10^{-8}$ Amp.; 25 Hz.)

Zentraler Venendruck (Pv): Ein Polyäthylenkatheter wurde von der V.jugularis externa aus herzwärts vorgeschoben bis zur V.cava sup. Die Registrierung erfolgte mit Hilfe eines H_2O -Manometers bzw. eines empfindlichen Stathamelementes (0-50 mm Hg; 12 Volt max.) über ein Spiegelgalvanometer ($4 \cdot 10^{-8}$ Amp.; 7,9 Hz.)

Atmung: Die Atemfrequenz wurde in einminütigen Intervallen ausgezählt; die Registrierung erfolgte aus einem Seitenstück der Trachealkanüle mit Hilfe eines empfindlichen Stathamelementes und Spiegelgalvanometers.

Berechnung der Kreislaufgrößen: Nach jedem Versuch wurde autoptisch die wirksame Aortenlänge (l Aorta) sowie der Aortenquerschnitt (Q Aorta) beim Innendruck Null bestimmt. Aus den gemessenen Werten, d.h. l Aorta, Q Aorta, diastolischer arterieller Druck, systolischer

arterielle Druck (Pd bzw. Ps), Blutdruckamplitude (P), arterieller Mitteldruck ($P_m = P_d + 42\% \text{ von } \Delta P$), Pulsfrequenz (Fr), Systolendauer (S), Diastolendauer (D) und der zeitlichen Differenz zwischen peripherem und zentralem Puls (Δt_{fem}) wurden nach der Methode von BROEMSER und RANKE das Schlagvolumen (V_s), das Minutenvolumen (V_m), peripherer Gefäßwiderstand (W) und elastischer Widerstand (E') berechnet.

Intravenöse Infusionen bzw. Injektionen erfolgten durch einen Polyäthylenkatheter in die V. femoralis dextra. Hemmung der Blutgerinnung durch 10 mg/kg Polyäthylensulfosaures Natrium.

Frisch gewonnenes Kobragift wurde lyophilisiert (Naia-toxin-Vollgift = NV). Ein Teil davon wurde in Aq.dest. 1 : 10 gelöst und nach dem Filtrieren 48 Stunden lang bei 2°C unter ständigem Rühren in einem KALLE-Cellophanschlauch gegen das 20-fache Volumen Aq.dest. dialysiert. Das Dialysat (Naia-toxin-Dialysat = ND) und der Dialyserückstand (Naia-toxin-Dialyserückstand = NR) wurden gefriergetrocknet. Etwa zwei Drittel der eingesetzten Mengen von Vollgift waren dialysierbar.

Die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität im Kobragift erfolgte nach der Methode von AMMON. Versuchsansätze: Warburg Apparatur, 37°C, N₂-Atmosphäre, Schüttelgeschwindigkeit 100/min. Hauptraum der Reaktionsgefäße: 2,0 ml Bicarbonatpuffer (0,5% NaHCO₃ + 0,6% MgCl₂) + 0,2 ml Giftlösung (0,5 mg/ml Dialyserückstand bzw. 0,5 - 5,0 mg/ml Dialysat). Birnenförmiger Anhang der Reaktionsgefäße: 0,2 ml Substratlösung (30 mg/ml Acetylcholinchlorid). Kontrollansätze (Spontanhydrolyse des Acetylcholins im Bicarbonatpuffer) enthielten anstatt der Giftlösung 0,2 ml Aq.dest. Nach dem Temperatúrausgleich wurde die Substratlösung in den Hauptraum eingekippt und die freigesetzte CO₂ alle 10 Minuten abgelesen.

Der Histamingehalt des Blutes wurde am isolierten, atropinisierten Meerschweinchenileum bestimmt (20 ml Tyrodebad, Atropin 10⁻⁷). Vor und nach der Injektion des Kobragiftes wurden Blutproben (1 - 2 ml) aus der A.carotis

entnommen, bei + 4°C 10 Minuten lang mit 3 000 x g zentrifugiert und das abgeheberte Plasma bis zum Zeitpunkt der Austestung bei - 18°C eingefroren. Die Identität der im Plasma vorhandenen, darmkontrahierenden Substanz mit Histamin wurde bei jeder Bestimmung mit Hilfe eines Antihistaminicums (Hibernon = m-Brombenzyl- α -pyridyl-dimethylaminoethylamin-hydrochlorid, Endkonzentration 10^{-5}) geprüft.

ERGEBNISSE.

1. VERSUCHE MIT LYOPHILISIERTEM VOLLGIFT.

Kobragift verursacht schon wenige Sekunden nach der i.v. Injektion eine Kreislaufreaktion. In dem Versuch der Abb. 1 (Seite 8) kommt es 10 sec. nach der Injektion von 0,5 mg/kg NV in die V.femoralis zu einem Blutdruckabfall um 55 mm Hg., zu Bradykardie (von 225 auf 120/min.), mit einer Vergrößerung der Blutdruckamplitude und Apnoe. Diese Wirkung ist nur kurzdauernd: 10 sec. später steigt der Blutdruck mit verkleinerter Amplitude wieder an und überschreitet sogar den Ausgangswert, und die Blutdruckamplitude ist jetzt gegenüber dem Ausgangswert vergrößert; später kommt es zu Tachykardie sowie zu einer Hyper- und Tachypnoe (Abb.1b u. c). Eine Stunde nach der Injektion sind Blutdruck und Atmung annähernd normal (Abb.1d). Offenbar hat das Vollgift an der Katze zwei verschiedene Wirkungen: eine primäre, kurzdauernde, die zu Blutdrucksenkung, Bradykardie und Apnoe führt und eine sekundäre, längerdauernde Wirkung, die Tachykardie und Hyperpnoe verursacht. Auch an der Blutdruckamplitude läßt sich eine mehrphasische Wirkung erkennen: wenige Sekunden nach der Injektion ist sie zunächst vergrößert, dann verkleinert, und einige Minuten später wieder über den Ausgangswert vergrößert.

Die Änderungen der Blutdruckamplitude während des Druckanstieges sind deutlicher aus dem Versuch der Abb.2 (Seite 9) zu ersehen. In diesem Versuch wurde bei höherer Transportgeschwindigkeit des Kymographions (100 mm/sec.) die zentrale (unten) und die periphere (oben) Pulskurve vor und zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion einer höheren Dosis Kobragift registriert.

20 sec. nach der Injektion von 1 mg/kg NV ist die Blutdruckamplitude von 41 auf 28 mm Hg. vermindert (Abb. 2a u. b) 2min, 5 min und 15 min später auf 92 (Abb. 2c u. d) bzw. 74 mm Hg erhöht (Abb. 2e). Wie aus der zeitlichen Versetzung des zentralen und peripheren Pulses zu ersehen ist, wird auch die Pulswellengeschwindigkeit durch Kobragift verändert: vor der Injektion beträgt das Δ fem 34♣, 20 sec nach der Injektion 66♣, und ist 2 min, 5 min und 15 min später immer noch erhöht (55,43 bzw. 40♣). Das entspricht einer Verminderung der Pulswellengeschwindigkeit um 48, 38, 22 bzw. 16%.

In dem Versuch der Abb. 3 (Seite 10) wurden mit Hilfe der Pulscurven weitere Kreislaufgrößen errechnet (siehe Methodik) und die Veränderungen nach der i.v. Injektion von 1 mg/kg NV graphisch dargestellt. Zum Zeitpunkt der maximalen Blutdrucksenkung, die mit Bradykardie, Anstieg des zentralen Venendruckes und Apnoe einhergeht, errechnet sich eine Abnahme von Schlag- und Minutenvolumen um mehr als 75%. Während des Blutdruckabfalls steigen, als Folge der druckpassiven Gefäßverengerung, die elastischen und peripheren Gefäßwiderstände vorübergehend an, um in der Phase des Wiederanstiegs des Blutdrucks wieder abzusinken. Der Blutdruckanstieg ist durch die Schlagvolumen- und Frequenzerhöhung nach Überwindung der akuten Herzinsuffizienz (Absinken des erhöhten Vorhofdrucks) bedingt. Es resultiert eine Zunahme von Schlag- und Minutenvolumen um etwa 100%. 15 min nach der Injektion sind Schlag- und Minutenvolumen wieder auf die Ausgangswerte abgesunken, die Pulsfrequenz ist jedoch noch erhöht und der periphere Gefäßwiderstand und somit der Blutdruck bleiben weiterhin erniedrigt.

Eine zweite Injektion von Kobragift ist jetzt viel schwächer wirksam.

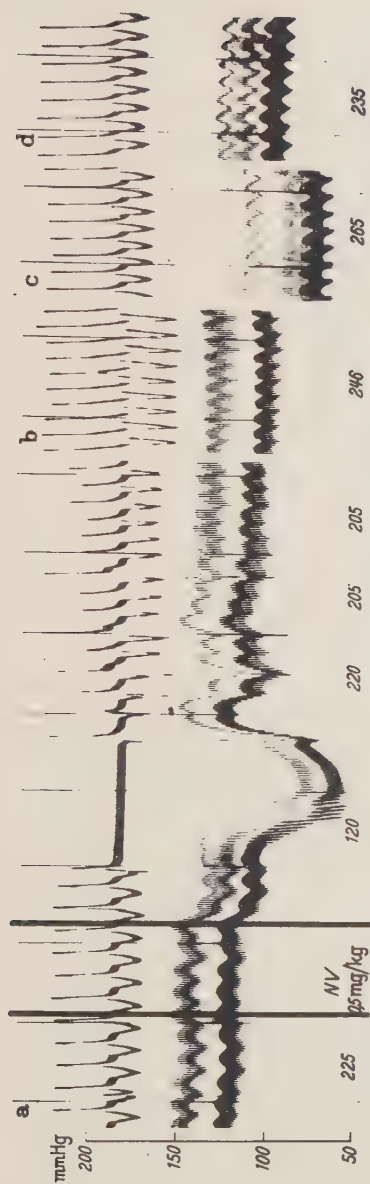


Abb. 1: Wirkung von Kobragift auf den Blutdruck u. Atmung der Katze.

Katze 2,8 kg; Chloralosenarkose.

Zwischen den Lichtsignalen: i.v. Injektion von 0,5 mg/kg des lyophilisierten Vollgiftes (NV). b, c und d: 3, 15 und 60 min. nach der Injektion. Obere Kurve: Atmung (Ausschläge nach oben=Expiration.) Untere Kurve: Blutdruck in der A. femoralis. Die Zahlen unter der Blutdruckkurve geben die Herzfrequenz pro Minute an. Zeitschreibung: 10 sec.

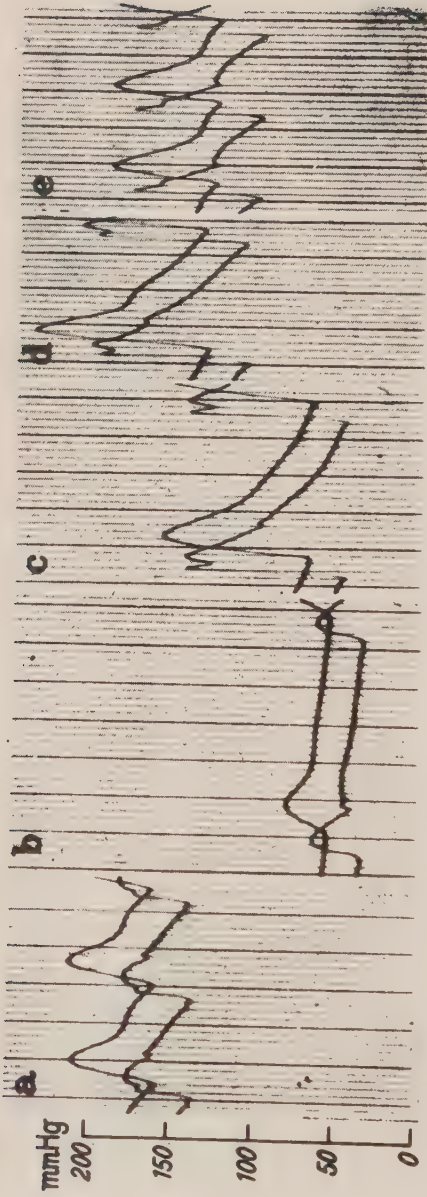


Abb. 2: Beeinflussung der Pulskurven durch Kobragift.

Katze 3,1 kg; Chloralosenarkose.

a vor, b, c, d und e 20 sec., 2,5 und 15 min. nach der i.v. Injektion von 1 mg/kg des lyophilisierten Vollgiftes (NV). Obere Kurve: peripherer Puls (A.femoralis). Untere Kurve: zentraler Puls (A.carotis). Linker Rand: Eichung (mm Hg) für zentralen Puls. Zeitschreibung: 0,02 bzw. 0,1 sec. (s. Methodik)

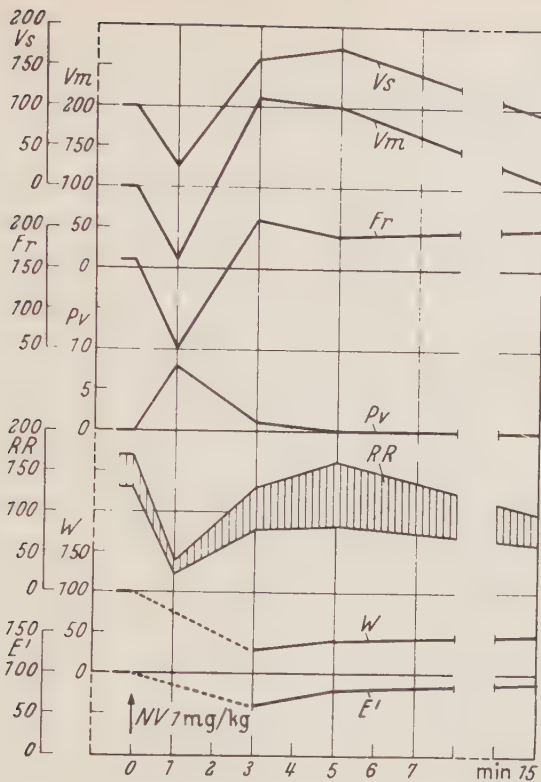


Abb. 3: Kreislaufanalyse der Wirkung von Kobragift.

Katze 2,7 kg; Chloralosenarkose.

Injektion von 1 mg/kg des lyophilisierten Vollgiftes (NV) in die V.femoralis. Von oben nach unten: Schlagvolumen (Vs), Minutenvolumen (Vm), Pulsfrequenz (Fr), zentraler Venendruck (Pv), Blutdruck (RR), peripherer Gefäßwiderstand (W), elastischer Widerstand (E'), Zeit in Minuten. Die gemessenen Kreislaufgrößen sind in absoluten Werten angegeben (Rk in mm Hg, Pv in cm H₂O, Fr in Schlägen pro Minute), die nach der Methode von BROEMSER und RANKE errechneten Kreislaufgrößen (Vs, Vm, und E') als prozentuale Änderungen gegenüber den entsprechenden Ausgangswerten.

2. VERSUCHE MIT LYOPHILISIERTEM DIALYSAT UND DIALYSERÜCKSTAND DES GIFTES.

Bei der Dialyse des Vollgiftes gegen Aqua dest. passieren etwa zwei Drittel der eingesetzten Giftmenge als kleinmolekulare Bestandteile den Cellophan-schlauch, Während ein Drittel als großmolekulare Bestandteile den Dialyserückstand bilden. So ist z.B. die Cholinesterase des Kobragiftes ein großmolekularer, nicht dialysabler Bestandteil. Zur Kontrolle einer einwandfreien Dialyse Bestimmten wir in der Warburg-Apparatur die Cholinesterase-Aktivität im Dialysat und im Dialyse~~r~~ückstand. Die Fermentaktivität ließ sich nur im Dialyse~~r~~ückstand nachweisen; selbst zehnfach höhere Konzentrationen des lyophilisierten Dialysates besaßen keine nachweisbare Cholinesterase-Aktivität.

Die Kreislaufwirkung der kleinmolekularen Bestandteile des Kobragiftes (Dialysat=ND) unterscheidet sich wesentlich von der des Vollgiftes. Wie aus dem Versuch der Abb.4 (Seite 14) zu ersehen ist, bewirkt die i.v. Injektion von 1mg/kg ND zwar auch eine Blutdrucksenkung und eine Abnahme des peripheren und elastischen Widerstandes. Diese Wirkung setzt jedoch viel langsamer ein und erreicht ihr Maximum erst nach etwa drei Minuten. Pulsfrequenz und Schlagvolumen, die nach der Injektion von Vollgift stark vermindert waren, nehmen nach der Injektion der kleinmolekularen Bestandteile des Giftes kontinuierlich zu, so daß zum Zeitpunkt der stärksten Blutdrucksenkung sich ein Anstieg des Minutenvolumens um mehr als 100% errechnet.

Im Gegensatz zur Wirkung des Vollgiftes verursacht die i.v. Injektion des Dialysates auch keinen Anstieg des Vorhofdruckes und keine Apnoe. In den meisten

Versuchen war eine geringe Zunahme der Atemfrequenz zu beobachten. Fünfzehn Minuten nach der Injektion sind Schlag- und Minutenvolumen unter den Ausgangswert abgesunken, der Blutdruck und die peripheren Gefäßwiderstände immer noch erniedrigt, die Pulsfrequenz bleibt weiterhin erhöht.

Durch einfache Dialyse ist es somit möglich, eine großmolekulare Wirkungskomponente des Kobragiftes abzutrennen, die an der Katze zu Bradykardie und Apnoe führt. Daß diese Wirkungskomponente nicht durch die langdauernde Dialyse inaktiviert wird, sondern den nicht dialysierbaren Anteilen des Kobragiftes zukommt, geht aus dem Versuch der Abb.5 (Seite 15) hervor.

Ein Milligramm pro kg des lyophilisierten Dialyserückstandes (NR) verursacht in noch stärkerem Maße als das Vollgift einen akuten Blutdruckabfall, Bradykardie, Anstieg des Vorhofdruckes, Abnahme von Schlag- und Minutenvolumen und Apnoe. - Mischt man das Dialysat und den Dialyserückstand im Verhältnis 2:1, so entspricht die biphasische Wirkung des Gemisches auf den Kreislauf weitgehend dem des Vollgiftes: initiale Blutdrucksenkung, Bradykardie und Apnoe; sekundäre Tachykardie mit Zunahme von Schlag- und Minutenvolumen.

Eine zweite Injektion der kleinmolekularen Bestandteile des Kobragiftes (Dialysat) ist weit schwächer wirksam als die erste. In dem Versuch der Abb.6 (Seite 16) wurden im Abstand von je 60 min 1 mg/kg, 2 mg/kg und 4 mg/kg Dialysat (ND) intravenös injiziert. Alle gemessenen und berechneten Kreislaufgrößen werden durch die erste Injektion von nur 1 mg/kg in stärkerem Maße verändert als durch die darauffolgende Injektion der doppelten Dosis. Die dritte Injektion (4mg/kg) wird, obwohl sie die schwächste akute Wirkung auf den Kreislauf hat, trotz künstlicher Beatmung nur 20 min überlebt. Auffallend ist, daß nach der ersten Injektion (1 mg/kg)

die zunächst stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstände nicht nur bis zum Ausgangswert wiederansteigen, sondern diesen nach einer Stunde weit überschritten haben. Zu diesem Zeitpunkt ist der Blutdruck zwar wieder annähernd normal, das Schlagvolumen aber so stark reduziert (50%), daß trotz erhöhter Pulsfrequenz auch das Minutenvolumen gegenüber der Norm vermindert ist. Der Kreislauf befindet sich im Zustand der "Zentralisation" oder des "Spannungskollapses" (DUESBERG und SCHROEDER). Die zweite Injektion (2 mg/kg ND) vermag diesen Spannungskollaps vorübergehend zu durchbrechen: der periphere Gefäßwiderstand sinkt auf den Ausgangswert ab und unterschreitet diesen kurzfristig, Schlag- und Minutenvolumen steigen an und erreichen fast den Ausgangswert. Dieser antagonistische Effekt des Toxins ist jedoch nur von kurzer Dauer, denn nach weiteren 30 min befindet sich der Kreislauf wieder im Zustand der Zentralisation. Die dritte Injektion (4 mg/kg) führt trotz künstlicher Beatmung innerhalb von 20 min zum Tode. Die dabei zu beobachtenden Kreislaufveränderungen, die in Versuchen mit niedrigeren Toxindosen länger andauern und deshalb bei einer Kreislaufanalyse besser zu beurteilen sind, entsprechen dem "paralytischen oder Entspannungskollaps" (DUESBERG und SCHROEDER): der periphere Gefäßwiderstand sinkt unter die Norm ab, so daß es bei fehlender kompensatorischer Minutenvolumensteigerung zu einem Zusammenbruch des Kreislaufs kommt.

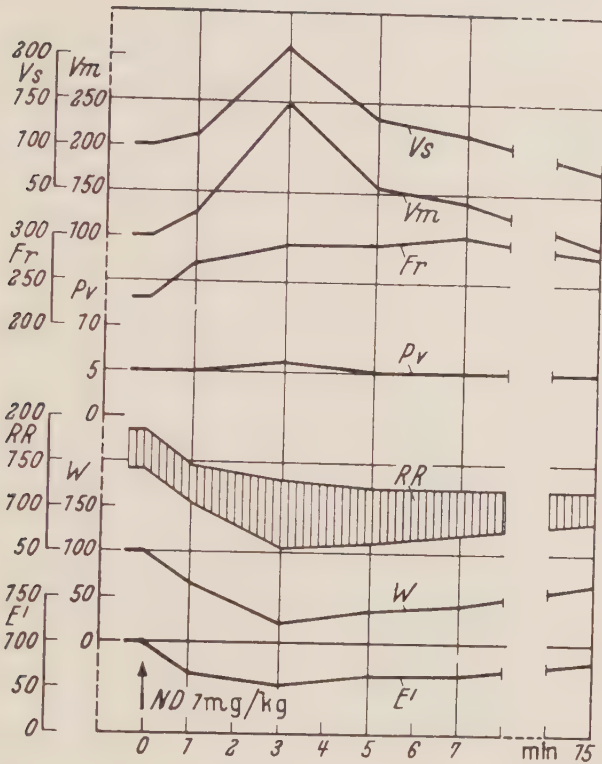


Abb. 4: Kreislaufwirkung des Dialysates von Kobragift.

Katze 2,7 kg; Chloralosenarkose.

I.v. Injektion von 1 mg/kg des lyophilisierten Dialysates (ND).

Technik und Bezeichnungen wie in Abb. 3.

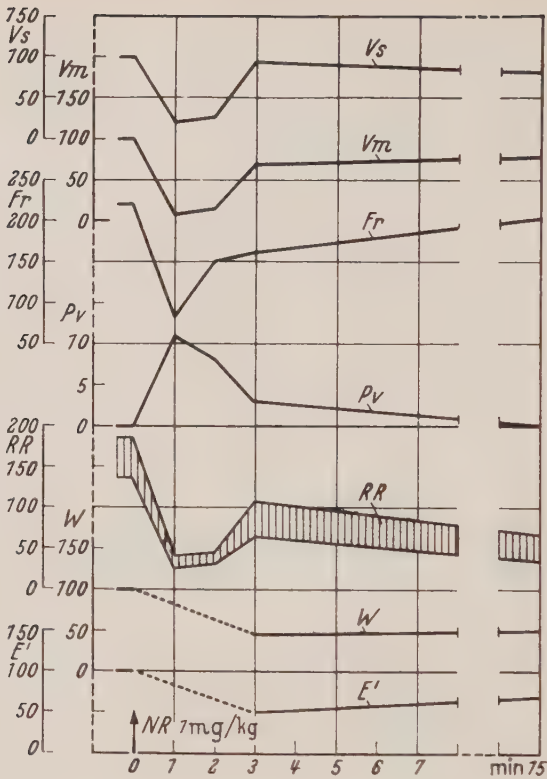


Abb. 5: Kreislaufwirkung des Dialyserückstandes von Kobragift.

Katze 3,0 kg; Chloralosenarkose.

I.v. Injektionen von 1 mg/kg des lyophilisierten Dialyserückstandes (NR).

Technik und Bezeichnungen wie in Abb. 3.

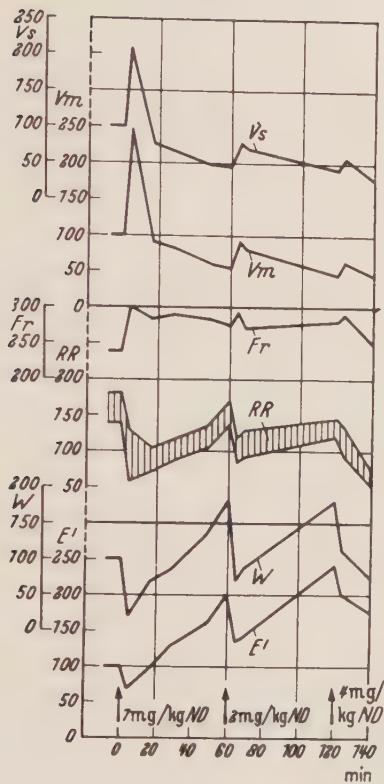


Abb.6: Kreislaufwirkung des Dialysates von Kobragift bei wiederholter Injektion.

Katze 2,7 kg; Chloralosenarkose.

I.v. Injektionen von 1 mg/kg, 2 mg/kg, und 4 mg/kg des lyophilisierten Dialysates (ND).

Technik und Bezeichnungen wie in Abb.3.

3. HISTAMIN.

Es wurde eingangs erwähnt, daß Kobratotoxin aus isolierten Organen Histamin freisetzt (FELDBERG und KELLAWAY; DUTTA und NARAYANAN). Es interessierte deshalb die Frage, ob und welche Kreislaufwirkungen des Kobragiftes sich auf eine Histaminausschüttung zurückführen lassen.

Injiziert man Katzen 1,5 mg/kg des Vollgiftes i.v. und untersucht den Histamingehalt des Plasmas, so findet man schon wenige Minuten nach der Injektion einen Anstieg des Histamingehaltes auf das mehrfache des Ausgangswertes. Wie aus dem Versuch der Abb.7 (Seite 20) zu ersehen ist, verursachen auch die kleinmolekularen Bestandteile des Dialysates einen Anstieg des Histamingehaltes im Plasma. In diesem Versuch wurden einer Katze 4, 8, 16 und 30 min nach der i.v. Injektion von 1,5 mg/kg ND je 1 ml. Blut entnommen und der Histamingehalt des Plasmas am isolierten Meerschweinchenileum bestimmt. Gleichzeitig wurde der Blutdruck registriert. Vor der Injektion des Dialysates betrug der Histamingehalt des Plasmas in diesem Versuch 0,05 μ /ml.; 4 min nach der Injektion war er auf das Driefache angestiegen (0,15 μ /ml) und fiel dann im Verlauf von 30 min auf 0,075 μ /ml ab. Die Wirkung auf den Blutdruck zeigte einen spiegelbildlichen Verlauf: 4 min nach der Injektion - zum Zeitpunkt der höchsten Histaminkonzentration im Plasma - war die Blutdrucksenkung am stärksten und die Blutdruckamplitude vergrößert. Im Verlauf von 30 min stieg der Blutdruck langsam wieder an, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen.

Durch eine Infusion von Histamin werden die Kreislaufgrößen ähnlich beeinflusst wie durch die Injektion des Dialysates. In der Tabelle 1 (Seite 21) sind die

prozentualen Änderungen der wichtigsten Kreislaufgrößen angeführt, die nach Infusion von Histamin (5 bzw. 20 μ /kg/min), Injektion des Dialysates (1 mg/kg ND i.v.) bzw Injektion des Dialyserückstandes (1 mg/kg NR i.v.) auftreten. Ausgewertet wurden die maximalen Änderungen 1 bis 5 min nach der Infusion bzw. Injektion. Es ergibt sich eine auffallende Übereinstimmung zwischen der Wirkung der Histamininfusion und der Injektion des Dialysates: in beiden Fällen kommt es zur Blutdrucksenkung und Tachykardie, die bei erniedrigtem peripherem Gefäßwiderstand und Vergrößerung der Blutdruckamplitude eine Steigerung des Schlag- und Minutenvolumens bewirkt. Die Infusion der höheren Histaminkonzentration (20 μ /kg/min) entspricht wirkungsmäßig der Injektion von 1 mg/kg ND.- Die Injektion des Dialyserückstandes (1 mg/kg NR i.v.) führt zwar auch zu einer Blutdrucksenkung; im Gegensatz zur Histaminwirkung sind jedoch Pulsfrequenz und Blutdruckamplitude vermindert, so daß eine extreme Abnahme von Schlag- und Minutenvolumen resultiert.

Daß an der akuten Kreislaufwirkung der kleinmolekularen Bestandteile des Kobragiftes (Dialysat) eine Histaminfreisetzung aus den Geweben maßgeblich beteiligt ist, wird auch dadurch wahrscheinlich, daß Antihistaminika, z.B. Hibernon¹, die Wirkung des injizierten Dialysates ebenso wie des infundierten Histamins fast vollständig aufheben (Tab. 1).- Die akute Kreislaufwirkung des Dialyserückstandes (Bradikardie, Abnahme von Schlag- und Minutenvolumen, Apnoe) läßt sich demgegenüber weder durch Infusion noch durch Injektion von Histamin imitieren und wird auch durch Antihistaminika nicht beeinflusst. Ihr scheint ein "vagalselektorisches" Geschehen zugrunde zu liegen, denn sie wurde durch Atropin (2 mg/kg i.v., 20 min vor NR) abgeschwächt und durch beiderseitige Vagotomie voll-

¹ m-Brombenzyl- α -pyridyl-dimethylaminoethylaminhydrochlorid (Diwag Chemische Fabriken A.G., Berlin-Waidmannslust).

ständig verhindert. Wie aus Toxicitätsversuchen an Mäusen zu ersehen ist (Tab. 2 Seite 22), unterscheiden sich die großmolekularen und kleinemolekularen Bestandteile des Kobragiftes in ihrer Giftigkeit: Das Dialysat ist etwa doppelt so giftig wie der Dialyserückstand. Die toxische und letale Wirkung des Kobragiftes kommt demnach hauptsächlich den kleinemolekularen, dialysierbaren Bestandteilen zu.

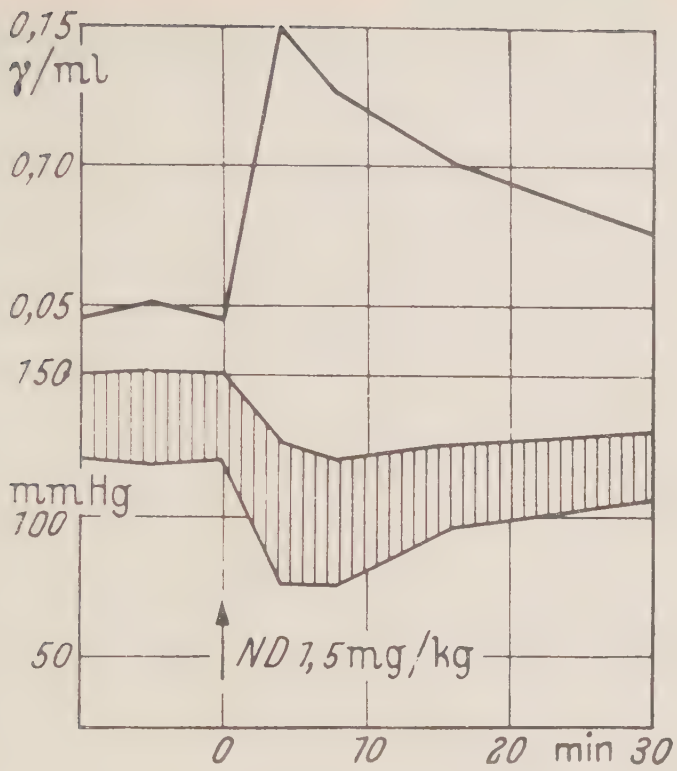


Abb.7: Histaminfreisetzung durch Dialysat von Kobragift.

Katze 3,5 kg; Chloralosenarkose.

I.v. Injektion von 1,5 mg/kg des lyophilisierten Dialysates.

Obere Kurve: Histamingehalt des Plasmas in γ/ml .
(Auswertung am isolierten Meerschweinchenileum)

Untere Kurve: Blutdruck in der A.femoralis.

Tab. 1: Vergleich der Kreislaufwirkung des Dialysates und des Dialyserückstandes von Kobragift mit der Wirkung infundierten Histamins. Beeinflussung durch das Antihistaminikum Hibernon.

Katzen in Chloralosenarkose.

Änderungen der Kreislaufgrößen nach i.v. Infusion von Histamin (Hi 5 bzw. Hi 20 = 5 bzw. 20 μ g/kg/min Histamin-dihydrochlorid) und i.v. Injektion von 1mg/kg Dialysat (ND) bzw. Dialyserückstand (NR), s.Text. Aufgeführt sind die maximalen Änderungen in Prozent 1-5 min nach der Infusion bzw Injektion.

Technik und Bezeichnungen wie in Abb. 3.

Pd = diastolischer Blutdruck, P = Blutdruckamplitude.

Kreislauf- größen	Unvorbehandelt				Nach 4 mg/kg Hibernon		
	Hi 5	Hi 20	ND	NR	Hi 20	ND	NR
Vs	+ 29	+120	+102	- 93	+ 25	+ 22	- 53
Vm	+ 38	+155	+144	- 84	+ 32	+ 20	- 72
Fr	+ 9	+ 21	+ 20	- 58	+ 5	+ 4	- 40
Pd	- 17	- 60	- 57	- 71	- 4	- 2	- 72
p	+ 18	+ 70	+ 61	- 53	+ 17	+ 3	- 67
W	- 42	- 80	- 78	+150	- 36	- 18	+130

Tab. 2: Toxizität (LD 50) dialysabler und nicht dialysabler Bestandteile des Kobragiftes an Mäusen.

Gruppen weißer Mäuse (18 - 22 g) erhielten steigende Dosen des lyophilisierten Dialyserückstandes (NR), bzw. des Dialysates (ND), (0,1 ml/10 g i.v.). Beobachtungszeit: 24 Stunden.

Berechnung der Dosis letalis 50% (LD 50) nach der Methode von LITCHFIELD und WILCOXON. Die Zahlen in Klammern geben die Streuung mit 19/20 Wahrscheinlichkeit an.

	LD 50 in μ g i.v.
Dialysat	0,63 (0,57 - 0,71)
Dialyserückstand ...	1,22 (0,97 - 1,53)

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.

Kobragift verursacht an der Katze schon wenige Sekunden nach der Injektion in die V.femoralis einen starken Blutdruckabfall, der mit Bradykardie, Verminderung des Schlag- und Minutenvolumens und Apnoe einhergeht.

FELDBERG und KELLAWAY erklärten die akut blutdrucksenkende Wirkung des Kobragiftes mit einer Sperre im Pulmonalkreislauf. In ihren Versuchen an Katzen kam es gleichzeitig mit dem Abfall des Systemblutdruckes zu einem Anstieg des Druckes in der A.pulmonalis und einem Druckabfall in der V.pulmonalis. Zu diesem Zeitpunkt fanden sie das rechte Herz stark gefüllt und erweitert, das linke nur wenig gefüllt, aber normal schlagend. Sie diskutierten die Möglichkeit eines durch Histaminfreisetzung bedingten Schocks, der sich bei der Katze besonders im Bereich des Pulmonalkreislaufs auswirkt und den Zufluß zum linken Herzen sperrt.

Eine Histaminfreisetzung durch Kobragift konnte in der vorliegenden Arbeit an der Katze auch in vivo nachgewiesen werden. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der histaminfreisetzenden und initial blutdrucksenkenden Wirkung ist jedoch unwahrscheinlich: die kleinmolekularen Bestandteile des Giftes (Dialysat) setzen Histamin frei und erhöhen den Histamingehalt des Plasmas auf das mehrfache des Ausgangswertes, ohne jedoch Blutdrucksturz, Bradykardie und Apnoe zu verursachen. Die langsam, im Verlauf einiger Minuten auftretende Blutdrucksenkung geht sogar mit Tachykardie und einer Zunahme von Schlag- und Minutenvolumen einher. Nur die im Dialyserückstand verbleibenden, großmolekularen Bestandteile des Kobragiftes sind für den initialen Blutdrucksturz, die Bradykardie und Apnoe

verantwortlich. Diese Wirkung ließ sich durch Atropin abschwächen und durch beiderseitige Vagotomie vollständig aufheben. Ihr scheint ein vagal-reflektorisches Geschehen zugrunde zu liegen, das an einen BEZOLD-JARISCH Reflex erinnert.

Es ist jedoch fraglich, ob diese Wirkung tatsächlich den großmolekularen Anteilen des Giftes zukommt. Durch einfache Dialyseversuche läßt sich das nicht entscheiden. RAUDONAT und HOLLER konnten zeigen, daß sowohl aus dem Dialysat als auch aus dem erschöpfend dialysierten Dialyserückstand sich papierchromatographisch vier Fraktionen gewinnen lassen, von denen in beiden Fällen die Fraktion mit dem größten R_F -Wert eine "kardiotoxische" Wirkung hatte. Sie schließen daraus, daß die "kardiotoxische" Wirkung des Dialyserückstandes nicht unbedingt großmolekularen Stoffen zukommen muß, sondern auch durch kleinmolekulare, an sich dialysable Stoffe verursacht sein könnte, die aber nicht ins Dialysat übergehen, weil sie vielleicht an Proteine gebunden sind. So könnten auch die im Dialyserückstand verbleibenden Bestandteile, die für das "vagale-reflektorische" Geschehen verantwortlich sind, kleinmolekulare, an Proteine gebundene Wirkstoffe des Giftes sein.

Bei der Wirkung der dialysierbaren Bestandteile des Kobragiftes auf den Kreislauf lassen sich zwei Phasen unterscheiden: die eine, nur etwa 30 min andauernde, führt zu einem schnellen Absinken der peripheren Gefäßwiderstände, zu Tachykardie und Erhöhung von Schlag- und Minutenvolumen. Sie ist durch eine akute Histaminfreisetzung aus den Geweben bedingt: sie läßt sich durch Infusion von Histamin imitieren und durch Antihistaminika weitgehend verhindern. Die andere, die durch die Wirkung des freigesetzten Histamins überdeckt - erst nach etwa 30 min in Erscheinung tritt, vermindert das Schlagvolumen, erhöht die peripheren

Gefäßwiderstände und verursacht dadurch eine "Zentralisation" des Kreislaufs. Wenn diese Gegenregulation versagt, kommt es schließlich unter den Symptomen des "paralytischen Kollapses" zum Tode des Tieres. Diese Wirkung läßt sich weder durch Antihistaminika noch durch künstliche Beatmung verhindern.

Autoptisch findet man bei den Tieren, die unter den Symptomen des "paralytischen Kollapses" zugrunde gegangen sind, ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Lungenödem. Offenbar verursachen die kleinmolekularen Bestandteile des Kobragiftes als "Spätwirkung" Kapillarschädigungen, die zu einem Flüssigkeitsverlust des Blutes führen und dadurch den Kreislauf beeinträchtigen. Ob und inwieweit das "Kardiotoxin" an dieser Spätwirkung beteiligt ist und das Herz selbst betrifft, läßt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht entscheiden.

ZUSAMMENFASSUNG.

Versuche an Katzen haben ergeben, daß an der Kreislaufwirkung des Kobragiftes verschiedene Komponenten beteiligt sind:

1. Die akute Primärwirkung (Bradykardie, Abnahme des Schlag- und Minutenvolumens, Apnoe) kommt den nicht dialysablen Bestandteilen des Giftes zu; sie ließ sich durch Atropin abschwächen, durch beiderseitige Vagotomie verhindern und ist deshalb als vagal bzw. vagal-reflektorisch zu deuten.
2. Die sich anschließende, längerdauernde Sekundärwirkung (Tachykardie, Zunahme von Schlag- und Minutenvolumen) ist an die dialysablen, kleinmolekularen Be-

standteile des Giftes geknüpft. Ihr liegt eine Histaminfreisetzung aus den Geweben zugrunde: während dieser Zeit stieg die Histaminkonzentration im Plasma auf das Dreifache an, die Wirkung ließ sich durch Infusion von Histamin imitieren und durch Antihistaminika blockieren.

3. Die "toxische", zum paralytischen Kollaps und zum Tode führende Wirkung kommt ebenfalls den dialysablen, kleinmolekularen Bestandteilen des Giftes zu.

LITERATURVERZEICHNIS.

- BROEMSER, Ph., u. O. F. RANKE: Z.Biol. Forsch. 90, 467 (1930)
- BROEMSER, Ph., u. O. F. RANKE: Z. Kreisl.-Forsch. 25, 11 (1933)
- DUESBERG, R., u. W. SCHROEDER: Pathologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944
- DUTTA, N.K., u! K.G.A. NARAYANAN: Nature (Lond.) 169, 1064 (1949)
- FELDBERG, W., u. C.H.KELLAWAY: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 15, 159 (1937)
- LITCHFIELD, J.T., u. F. WILCOXON: J. Pharmakol. exp. Ther. 96, 99 (1949)
- RAUDONAT, H.W., u. B. HOLLER: Arch. exp. Path. u. Pharm. 233, 431 (1958)
- RAUDONAT, H.W.: Unveröffentlichte Versuche.
- SARKAR, N.K.: J. Ind. Chem. Soc. 24, 227 (1947)

Herrn Prof.Dr.med.P.Holtz danke ich für
die Überlassung der zur Durchführung der Arbeit
notwendigen Mittel.

Herrn Privatdozent Dr.med.E.Westermann
danke ich für die Überlassung des Themas und die
Beratung und Unterstützung bei der Ausarbeitung
der Dissertation.

Lebenslauf.

Am 20. 2. 1933 wurde ich in Riedelbach im Taunus als erstes Kind der Eheleute Karl und Emma Klapper geboren. Nach der Grundschule besuchte ich das Realgymnasium zu Usingen im Taunus, das ich im Frühjahr 1953 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Danach arbeitete ich bis zum Frühjahr 1955 als Laborant in den chemotherapeutischen Laboratorien der Farbwerke-Höchst. Von 1955 bis 1961 studierte ich Medizin an der Universität Frankfurt am Main, an der ich im August 1961 mein Staatsexamen ablegte. Gegenwärtig bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Blaubeuren tätig.

Gesamtherstellung: Paul Jllg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart